

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09117

研究課題名（和文）血管壁イメージングMRIと瘤内血流のAI解析による脳動脈瘤破裂点の推定

研究課題名（英文）Prediction of aneurysm rupture point using vessel wall MR imaging and CFD analysis

研究代表者

面高 俊介（Omodaka, Shunsuke）

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：90791450

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：破裂動脈瘤のうち複数のブレブを有し術中に破裂点を確認された31動脈瘤72ブレブ（31破裂ブレブ、41未破裂ブレブ）を対象とした。術前に施行した血管壁イメージングMRIのデータから瘤壁造影性の指標となるCRstalkを算出し瘤壁造影効果の定量評価を行った。さらにCFD解析を行いブレブにおけるWSSを算出した。未破裂ブレブと比べ破裂ブレブでCRstalkは有意に高値を示し、複数のブレブを有する破裂脳動脈瘤において強い瘤壁造影効果は破裂ブレブと関連していた。瘤壁造影効果を定量評価することで破裂点を推定できる可能性があり破裂動脈瘤の治療戦略策定における血管壁イメージングMRIの有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討では破裂点の予測にはMRIにおける瘤壁造影効果が極めて有用であり、従来の方法やCFDを用いた予測に比べても予測精度が高いとの結果が得られた。くも膜下出血症例で破裂部位の情報を術前に低侵襲的に得られる可能性を示しており、これは手術戦略を考える際に大変有用な情報で術中破裂等の合併症回避にもつながる。安全な手術を行う上で極めて有用かつ実践的であり、手術成績の向上にもつながりその臨床的意義・患者さんに与える恩恵は大きい。動脈瘤破裂点を推定するためのソフトウェア開発、さらには未破裂動脈瘤における高危険群抽出にも応用できる可能性もありその波及効果は大きい。

研究成果の概要（英文）：We performed quantitative analyses of Aneurysm wall enhancement (AWE) on consecutive ruptured intracranial aneurysms with multiple blebs (31 aneurysms with a total of 72 blebs), using MR vessel wall imaging. Contrast ratio of aneurysm wall against the stalk (CRstalk) was calculated as the indicator of AWE. Bleb characteristics including CRstalk and wall shear stress (WSS) were compared between ruptured and unruptured blebs. Ruptured blebs had higher CRstalk and lower WSS comparing to unruptured blebs. CRstalk remained significantly associated with ruptured status of blebs in the conditional logistic regression (adjusted odds ratio, 3.9; 95% confidence intervals, 1.6-9.7). AWE is associated with rupture status of blebs independent of WSS. Contrast-enhanced MR vessel wall imaging may serve as a noninvasive tool for identifying the rupture point, which can be useful for making treatment strategy.

研究分野：脳神経外科

キーワード：瘤壁造影効果 脳動脈瘤 血管壁イメージング 破裂点予測

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血症例において動脈瘤の破裂部位を術前に予想することは手術戦略を立てる上で重要である。通常瘤壁の突出部分であるブレブに代表される形態学的特徴から破裂点を予測することが多いが、ブレブ以外の部位に破裂部位が存在する例、複数のブレブを有する例、さらに形態学的特徴に乏しい動脈瘤もあり破裂点の予測が困難な場合も多い。近年の血管壁イメージング MRI を用いた検討では未破裂瘤に比べ破裂瘤で瘤壁が造影される頻度が高いとの報告がなされている (Edjlali et al. 2014 Stroke, Nagahata et al. 2014 Clin Neuroradiol)。従来瘤壁造影性の評価方法として定性的な手法が用いられていたが、申請者はより客観的な定量的な手法を用いて造影性の評価を行い破裂瘤の強い造影効果を示した (Omodaka et al. 2016 AJNR Am J Neuroradiol)。さらに臨床応用としてくも膜下出血で多発瘤を有する場合の出血源診断に本法を応用し、破裂瘤の同定に有用であることを示した (Omodaka et al. 2018 Neurosurgery)。破裂瘤における造影性のメカニズムとして瘤壁の破綻による造影剤の漏出や破裂点近傍の血栓形成の関与が考えられており、この定量的な造影性評価法を破裂部位の推定に応用できる可能性がある (図 1)。しかし MRI 単独の破裂点予測には感度・特異度に限界があると考えられ、他の modality と組み合わせることでその診断精度を高めることができる可能性がある (図 2)。CFD 解析は流体の運動に関する方程式をコンピュータで解くことにより流れを観察する手法で、脳血管障害発生のメカニズムを解明しうる有力な手段である。そこで本研究は、血管壁イメージング MRI と CFD、AI 解析を組み合わせることで脳動脈瘤破裂点をより高い精度で簡便に診断できないか、という問いに挑むものである。

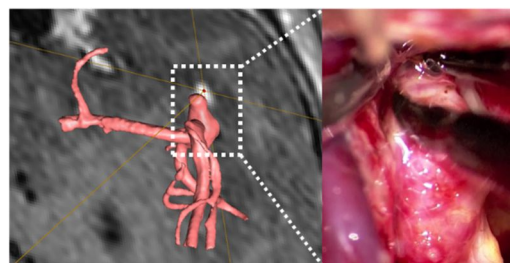


図1 左: 血管造影画像と造影MRIの重ね合わせ。瘤先端に造影効果を認める。右: 術中所見。瘤先端に破裂点を認める。

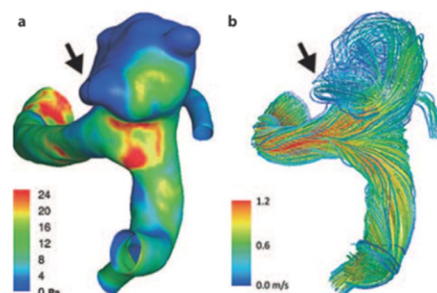


図2 破裂動脈瘤におけるCFD解析の例

2. 研究の目的

本研究では近年明らかになった MRI における脳動脈瘤壁の造影効果を破裂点の予測に応用し、さらに CFD 解析、AI 解析を組み合わせることで、従来は主に形態学的特徴で予測していた破裂点をより高い精度で簡便に予測する手法を確立する。破裂点の術前予測の手法を確立し前向き臨床試験で立証することが本研究の目的である。これにより従来は形態学的因子に頼っていた術前の破裂点の予測精度の向上が期待できる。

3. 研究の方法

まずは後向き研究として患者データの収集、得られた患者データの画像解析、AI 解析を行い脳動脈瘤破裂点予測の手法確立を図る。その後前向きに臨床データを収集、解析を行い、また病理学的検討を加えることでそれまでに確立した予測手法の有用性を立証する。

・後向き研究

対象: 開頭術を行った破裂脳動脈瘤例 (平成 25 年以降 400 例)

方法:

(1) 血管壁イメージング MRI

画像: 術前に施行した造影 MRI 画像を用いる。MRI は 1.5 あるいは 3T で 3D T1WI fast-spin echo 法を用いて造影前後で撮影している。得られた画像データは DICOM 形式で PC へ移し以後の解析を行う。瘤壁造影効果の定量評価: 画像解析ソフトを用いて得られた造影前後の 3D データを coregistration し造影効果を評価する (Omodaka et al. 2016 AJNR Am J Neuroradiol)。

破裂点との関連性の検証: 術中に確認された破裂点と造影領域との関連を検討する。ROC 解析を行い破裂点が存在するブレブを識別するためのカットオフ値を求め。

(2) CFD 解析

前処置: 術前に施行した 3 次元脳血管撮影及び MRI 画像により脳動脈瘤に関する十分な解像度の 3 次元 DICOM データを取得、閾値設定によらない変曲点を利用した形状抽出法により安定したモデルを構築する。商用ソフトウェアを用いて生体物性値に加え、phase-contrast MR を用いて取得した個々の症例の流入流量 (拍動波形) を流入境界条件として代入、演算する。計算後に実際の流出量と計算結果を比較、妥当性を検証する。血行力学的パラメータとして壁剪断応力の時間平均と最大値、壁剪断応力が最大となる時間、剪断応力との標準偏差と平均値の比、oscillatory shear index (OSI), relative residence time (RRT) を含めたパラメータを算出する。瘤壁近傍における各パラメータの分布と破裂点との関係性を評価する。

(3) AI 解析

瘤壁の曲率が強く変化する部位を抽出し、それぞれの部位における各パラメータを説明変数、実際の破裂点の位置を目的変数として、AI を用いて教師あり機械学習を行う。アルゴリズムは、ロジスティック回帰、ランダムフォレスト、サポートベクターマシン、ニューラルネットワークを用いてそれぞれ解析する。分割交差検証を行い、最も推定の再現率が高くかつ過学習の少ないモデルを採用する。また、より精度の高い学習が得られるよう、瘤壁の抽出条件やパラメータの閾値を設定する。得られたモデルを用いて、それぞれのパラメータが実際の破裂点の推定に寄与した程度を評価する。これらの知見をもとに破裂点予測のための新たなモデルを確立する。

・前向き研究

対象： 広南病院で開頭術を行った破裂脳動脈例（令和5年以降 50例）

方法： (1) 破裂点予測の手法を用いて術前に破裂点を予測した後に開頭術を行い破裂点を肉眼的に確認する。(2) 破裂点の予測手法の診断精度および臨床的有用性の検証を行う。(3) 術中に瘤壁を検体として採取し病理学的検討を行う。

4. 研究成果

患者データ（MRI 及び脳血管撮影の3次元データ）を院内放射線サーバーから PC へ移す作業については予定していた約 400 例分に加えさらに約 400 例分の移行を達成することができた。今後他の検討にも応用可能なデータベースの構築が進んでいる。このデータベースはAI 解析にも活用でき、将来的にはAI 解析を進めることを視野に入れている。また後述する他の関連する検討にも用いることができた。

瘤壁造影効果や CFD パラメータと破裂点との関連を効率よく検討するために多発ブレブを有する動脈瘤に限定して検討を行うことにした。2014 年 5 月から 2021 年 2 月の間に開頭クリッピング術を施行した破裂動脈瘤のうち複数のブレブを有し術中に破裂点を確認された 31 動脈瘤 72 ブレブ（31 破裂ブレブ、41 未破裂ブレブ）を対象とした。術前に施行した血管壁イメージング MRI（GE 社、造影 3D-T1 FSE 法）のデータから瘤壁造影性の指標となる CRstalk（瘤壁/下垂体茎造影比）を算出し瘤壁造影効果の定量評価を行った。さらに CFD 解析を行いブレブにおける WSS を母血管の WSS で正規化した WSSnorm を算出した。未破裂ブレブと比べ破裂ブレブで WSSnorm は低値を（中央値 0.04 vs 0.12, $P = 0.017$ ）、CRstalk は高値を示した（中央値 0.83 vs 0.46, $P < 0.0001$, 図 3）。条件付きロジスティック回帰分析では、CRstalk 高値の破裂瘤における調整オッズ比（WSSnorm で調整）は 10.3（95%信頼区間 3.3-32.3）であった。ROC 曲線から破裂ブレブ識別における最良の CRstalk のカットオフ値は 0.63（AUC 0.85）でこれを用いた場合の感度特異度はそれぞれ 0.77, 0.81 であった（図 4）。複数のブレブを有する破裂脳動脈瘤において強い瘤壁造影効果は破裂ブレブと関連していた（図 5）。瘤壁造影効果を定量評価することで破裂点を推定できる可能性があり、破裂動脈瘤の治療戦略策定における血管壁イメージング MRI の有用性が示唆された。今回の研究期間内では前述の AI 解析や前向き研究には至っておらず現在検討を継続中である。

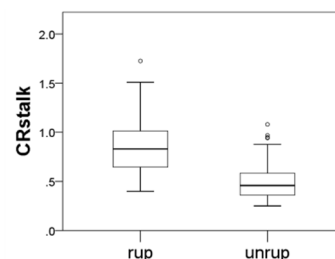


図3 破裂ブレブ(rup)では未破裂ブレブ(unrup)に比べ有意に強い瘤壁造影効果(CRstalk)を有している ($P < 0.0001$)

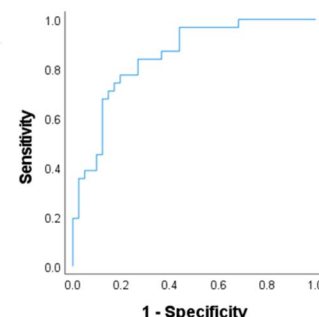


図4 破裂ブレブ識別における瘤壁造影効果の ROC 曲線

今回の検討では破裂点の予測には MRI における瘤壁造影効果が極めて有用であり、従来の方法や CFD を用いた予測に比べても予測精度が高いとの結果が得られた。くも膜下出血症例で破裂部位の情報を術前に低侵襲的に得られる可能性を示しており、これは手術戦略を考える際に大変有用な情報で術中破裂等の合併症回避にもつながる。安全な手術を行う上で極めて有用かつ実践的であり、手術成績の向上にもつながりその臨床的意義・患者さんに与える恩恵は大きい。動脈瘤破裂点を推定するためのソフトウェア開発、さらには未破裂動脈瘤における高危険群抽出にも応用できる可能性もありその波及効果は大きい。

本検討の論文については現在投稿中の状態であり、学会発表（脳神経外科コンgres 2021, 日本脳ドック学会総会 2022・2023、脳神経外科総会 2022, Stroke 2023）を行った。関連する検討としては、同データベースを用いて切迫破裂例における瘤壁造影効果に関する検討を行い論文化（Omodaka S et al. J Neurosurg. 2022）、学会発表（脳神経外科総会 2021, Stroke 2022）を行った。また同じく同データベースを用いて PulseRider を用いた瘤内塞栓術の有用性に関する検討を行い論文化（Omodaka S et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2023）、学会発表（JSNET2021, 東北地方会 2021, JSNET2022, Stroke 2022, WFITN 2022）を行った。

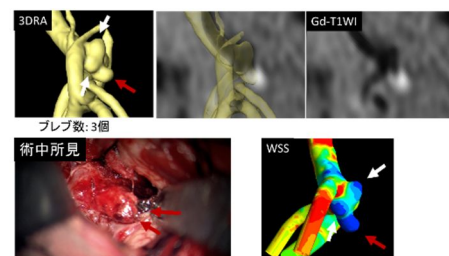


図5 代表症例: 3カ所にブレブを認め術中に確認された破裂ブレブには強い造影効果とWSS低下を認める

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Omodaka Shunsuke, Endo Hidenori, Niizuma Kuniyasu, Endo Toshiki, Sato Kenichi, Saito Atsushi, Uchida Hiroki, Matsumoto Yasushi, Tominaga Teiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Wall enhancement in unruptured posterior communicating aneurysms with oculomotor nerve palsy on magnetic resonance vessel wall imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2021.11.JNS212249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 OMODAKA Shunsuke, MATSUMOTO Yasushi, FUJIMORI Takeshi, SAKATA Hiroyuki, SATO Kenichi, NIIZUMA Kuniyasu, ENDO Hidenori, TOMINAGA Teiji	4. 巻 63
2. 論文標題 Six-month Outcomes after PulseRider- and Conventional Single Stent-assisted Embolization for Bifurcation Aneurysms: A Propensity-adjusted Comparison	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 512~518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/jns-nmc.2023-0082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳 藤村幹 富永悌二
2. 発表標題 脳動脈瘤自然歴におけるvessel wall imagingの役割
3. 学会等名 脳神経外科コンgres2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳 富永悌二
2. 発表標題 破裂高リスク瘤抽出における瘤壁造影効果の有用性
3. 学会等名 第31回日本脳ドック学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳
2. 発表標題 MRI瘤壁造影効果を用いた破裂リスク評価
3. 学会等名 第32回日本脳ドック学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳
2. 発表標題 多発脳動脈瘤合併くも膜下出血治療におけるMR vessel wall imagingの役割
3. 学会等名 第82回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 面高俊介 坂田洋之 新妻邦泰 松本康史 遠藤英徳
2. 発表標題 動眼神経麻痺で発症した未破裂内頸動脈 - 後交通動脈分岐部動脈瘤の瘤壁造影効果
3. 学会等名 第39回日本脳神経血管内治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳
2. 発表標題 MRI瘤壁造影効果を用いた破裂リスク評価
3. 学会等名 第32回日本脳ドック学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳 杉山慎一郎 新妻邦泰 富永悌二
2. 発表標題 造影MRIにおける瘤壁造影効果を用いた破裂脳動脈瘤の出血点予測
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳 杉山慎一郎 新妻邦泰 富永悌二
2. 発表標題 破裂脳動脈瘤の出血点予測における瘤壁造影効果の有用性
3. 学会等名 Stroke2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳 新妻邦泰 松本康史 富永悌二
2. 発表標題 動眼神経麻痺で発症した未破裂内頸動脈 - 後交通動脈分岐部動脈瘤のMRI瘤壁造影効果
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 面高俊介 遠藤英徳 松本康史 富永悌二
2. 発表標題 破裂高リスク瘤抽出におけるMRI瘤壁造影効果の有用性
3. 学会等名 Stroke2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中川 敦寛 (Nakagawa Atsuhiro) (10447162)	東北大学・大学病院・教授 (11301)	
研究分担者	新妻 邦泰 (Niizuma Kuniyasu) (10643330)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	杉山 慎一郎 (Sugiyama Shinichiro) (30623152)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師 (11301)	
研究分担者	園部 真也 (Sonobe Shinya) (30869079)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	遠藤 英徳 (Endo Hidenori) (40723458)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	船本 健一 (Funamoto Kenichi) (70451630)	東北大学・流体科学研究所・准教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------